Istituto di Patologia generale e di Istologia
della R. Università di Pavia

Dott. **DONATO CATTANEO**

Sulle cellule giganti da corpi estranei

Estratto dall'*Archivio per le Scienze Mediche*
Volume XLIII



TORINO-GENOVA
S. LATTES & C., Editori
LIBRAI DELLA REAL CASA

1920

Istituto di Patologia generale e di Istologia
della R. Università di Pavia

Dott. **DONATO CATTANEO**

Sulle cellule giganti da corpi estranei

Le ricerche sulla produzione di cellule giganti per azione dello stimolo dovuto alla presenza di corpi estranei nei tessuti sono numerosissime.

Sono state usate in queste esperienze sostanze molto diverse: corpi porosi (spugne, midollo di sambuco, sughero), sostanze filamentose (peli, seta, cotone), sostanze liquide (olio), frammenti di sostanze dure (vetro, ossa, polveri), ecc., introducendole generalmente o sotto la cute o nelle grandi cavità sierose degli animali da esperimento.

Così per esempio *Ziegler* studiò l'istogenesi delle cellule giganti coll'introduzione di cellette di vetro; *Maximow* ricorrendo a cellette di vetro o a tubetti di celloidina, o a piccole masse di agar; *Arnold* facendo uso di semi di frumento; *Marchand* ha sperimentato con polvere di licopodio o con amido a granuli fini; *Marchetti* con piccole spugne o pezzetti di midollo di sambuco e di paraffina; *Prado Tagle* studiò l'apparizione di cellule giganti intorno ai depositi di composti di radio introdotti sperimentalmente nel connettivo sottocutaneo di topi; *Henschen* descrisse granulomi a cellule giganti che si svilupparono dopo parecchi anni dall'introduzione sottocutanea di olio di canfora; *Hayashi* determinò sperimentalmente la formazione di cellule giganti con l'iniezione di olio d'oliva o rosso scarlatto. In questi ultimi anni nelle culture di tessuti in vitro è stata studiata e descritta la formazione di cellule giganti da parte di parecchi autori e particolarmente da *Lambert* e *Hanes*, *Weil*, *Levi*, *Veratti*.

Allo scopo di farmi un concetto dei vari elementi che compaiono nel connettivo sottoposto allo stimolo meccanico, o che subiscono delle modificazioni in causa dello stesso agente irritante, da principio io ho scelto come mezzo di stimolo l'introduzione di determinati corpi stranieri nel connettivo lasso sottocutaneo di coniglio, prendendo punto di partenza nell'inizio delle mie ricerche dalle esperienze degli autori che già si erano occupati dell'argomento.

Usai pezzetti di midollo di sambuco che sterilizzai in autoclave e tenni prima dell'uso in soluzione fisiologica sterile, ma prevalentemente ricorsi a pezzetti o a tubetti di celloidina; preparavo i primi tagliando dei pezzetti di celloidina di circa 7 millimetri di lunghezza, 5 di larghezza, 4 di spessore, e, come faceva *Maximow*, praticandovi due tagli lungo la parte mediana, oppure a preferenza facendovi dei fori tra le due basi in modo da poter osservare la penetrazione graduale degli elementi dell'essudato e del tessuto di neoformazione nell'interno del corpo straniero. Anche i pezzetti e i tubetti di celloidina venivano sterilizzati colla bollitura per alcuni minuti in soluzione fisiologica. Usando tutte le necessarie precauzioni asettiche attraverso un piccolo taglio longitudinale nella cute dell'addome o del dorso introducevo i corpi estranei così preparati nel tessuto sottocutaneo cercando di farli scorrere possibilmente un po' lontani dalla ferita cutanea, che chiudevo con uno o due punti di sutura. In un solo caso ebbi fatti suppurativi. Gli animali vennero uccisi a diversi intervalli di tempo da 12 ore dall'operazione fino ad un massimo di 106 giorni.

Con questi metodi ho potuto osservare e studiare i diversi elementi cellulari che compaiono ordinariamente nei processi infiammatori.

Partendo dalle esperienze di *Podwyssozki*, in seguito usai come stimolo irritativo una sospensione sterile di farina fossile che come è noto è costituita essenzialmente da gusci di diatomee. Come per primo dimostrò *Podwyssozki*, dopo iniezione nella cavità addominale di cavia di una sospensione sterile di farina fossile o Kieselgur, si producono granuloni caratteristici i quali in certi stadi della loro evoluzione sono formati

esclusivamente da cellule giganti di grandi dimensioni e ricchissime di nuclei, tanto che l'Autore propose di chiamarli granulomi a cellule giganti o granulomi sinciziali.

E veramente questa terra silicica rappresenta un materiale eccellente per lo studio della neoformazione di tessuti sottoposti a stimoli meccanici e fisico-chimici. Infatti soddisfa a diversi requisiti provocando per così dire uno stimolo microscopico cioè:

1. Non ha alcuna influenza tossica sui tessuti ma agisce unicamente come forte agente fisico chimico che accelera i processi vitali e particolarmente la moltiplicazione nucleare.

2. Non è esposta nè alla digestione intracellulare, nè a scioglimento per opera dei tessuti.

La farina fossile che io ho usato nelle mie esperienze all'esame microscopico appare costituita esclusivamente da scheletri di diatomee che presentano forme diverse.

Essa veniva lavata prima in alcool, poi in acqua e quindi si passava in soluzione fisiologica. La sospensione sterilizzata in autoclave veniva iniettata in proporzioni di 1 e fino a 2 cm.³ nelle grandi cavità sierose, nel parenchima degli organi (fegato, milza, reni, polmoni), nello spessore dei muscoli, nel tessuto sottocutaneo; provai anche l'introduzione nel midollo osseo.

Usai come animali d'esperimento cavie che tollerano benissimo l'iniezione, tanto che neppure una venne a morte in seguito all'esperienza, ma tutte furono uccise a diversi intervalli di tempo da 2 a 70 giorni.

Dopo 7-8 giorni dall'iniezione si nota la produzione di noduletti la cui grandezza oscilla da quella di una capocchia di spillo a quella di un piccolo fagiuolo, di superficie liscia, di consistenza carnosa. Questi noduletti sono particolarmente evidenti nelle grandi cavità sierose sia nel punto dove venne fatta l'iniezione, sia in altri punti tanto del foglietto parietale che del foglietto viscerale.

Già nelle esperienze fatte coll'introduzione nel tessuto sottocutaneo di coniglio di pezzetti di celloidina o di midollo di sambuco si può assistere alla formazione di cellule giganti polinucleate. Esse compaiono generalmente solo dopo

parecchi giorni, ma mentre quando si è usato il midollo di sambuco si formano in numero cospicuo, intorno ai pezzetti di celloidina non rappresentano un reperto costante e in ogni caso si osservano in numero scarso. Si presentano in forma di masse protoplasmatiche più o meno grandi, a limite quasi sempre poco definito; talvolta si differenzia un esoplasma che presenta caratteri particolari: così in un caso ho osservato un aspetto ciliato della parte più esterna del protoplasma.

I granulomi che si formano coll'iniezione di una sospensione di farina fossile sono costituiti essenzialmente, si può dire, da cellule giganti e da uno stroma connettivale. La formazione dei capillari sanguigni varia coll'età del nodulo, perchè mentre i noduli recenti sono presso che privi di vasi, dopo 20-25 giorni si comincia ad osservare la formazione di capillari che penetrano nello stroma di sostegno, finchè dopo 2, 3 mesi l'irrorazione sanguigna è abbondantissima; i capillari si spingono tra i vari sincizi e talvolta pare perfino che qualche germoglio vascolare tenda a penetrare nelle cellule sinciziali, che a quest'epoca hanno uno sviluppo enorme, e a produrre in esse una scissione. I leucociti polinucleati sono generalmente scarsi; raramente ho riscontrato la presenza di plasmacellule, anzi malgrado osservazioni insistenti quasi sempre io ho notato la mancanza di questi elementi sia nei più giovani stadi che negli stadi ulteriori.

Bezzola nelle sue esperienze sulla produzione delle neoformazioni a cellule giganti coll'iniezione di farina fossile avrebbe trovato che il connettivo giovane di neoformazione nei primi tempi è assai ricco di plasmacellule; successivamente colla formazione delle cellule giganti, col crescere del numero di queste diminuisce quello delle plasmacellule. Basandosi su questo fatto e sull'osservazione di figure che sembrerebbero quasi forme di passaggio, mette avanti l'ipotesi, pur mantenendosi in riserbo, che le plasmacellule entrino nella costituzione delle cellule giganti.

Le mie osservazioni non concordano con quelle di *Bezzola*; invece, e sopratutto nei primi stadi di formazione dei granulomi si riscontrano molti elementi mononucleati basofili

che successivamente colla formazione di cellule giganti polinucleate vanno diminuendo.

Le cellule giganti che rappresentano l'elemento essenziale dei granulomi hanno un aspetto morfologico vario.

La loro forma è rotonda, ovale, poligonale, il più spesso del tutto irregolare con limiti non ben definiti; la grandezza è in generale maggiore negli stadi più vecchi delle neoformazioni; nei granulomi di sessanta giorni ho riscontrato delle forme enormi che contengono numerosissimi nuclei. Questi possono occupare la periferia della cellula oppure distribuirsi in tutto lo spessore del protoplasma e sono in numero diverso: in alcune cellule io sono riuscito a contarne più di 250. Molti si presentano con un aspetto che fa pensare a forme di divisione diretta.

Podwyssozki e *Bezzola* avrebbero trovato figure cariocinetiche rare limitate a quelle cellule che non hanno inglobato nel protoplasma gusci di diatomee ed anzi *Podwyssozki* spiega l'assenza delle mitosi colla distruzione da parte degli aghi delle diatomee dei filamenti del fuso acromatico, da cui consegue un alterato rapporto tra i cromosomi e i centrosomi. *Hayashi* pure accenna a divisioni mitotiche in cellule ad uno o a due nuclei, non ne avrebbe mai osservato in cellule giganti polinucleate.

Se le cariocinesi sono frequenti nelle cellule mononucleate che si trovano nei primi tempi tra le cellule giganti e che rappresentano il punto di partenza per la formazione di queste ultime, nelle mie osservazioni io ho potuto riscontrare figure cariocinetiche anche nelle cellule giganti polinucleate che pur contengono diatomee fagocitate.

L'osservazione accurata dei preparati dimostra che si tratta realmente di cariocinesi che si svolgono nelle cellule giganti e non in cellule indipendenti sovrapposte come alcuno potrebbe obbiettare. Talvolta si nota che quella parte del protoplasma che sta intorno al nucleo in divisione cariocinetica si lascia differenziare nettamente dal resto del protoplasma del sincizio.

Infine ricorderò che nel protoplasma si trovano quasi sempre degli aghi e dei gusci di diatomee che si conservano inalterati anche negli stadi più antichi.

I caratteri descritti nelle cellule giganti si presentano gli stessi sia nei granulomi che si formano nella cavità peritoneale e nella cavità pleurica sia se si esaminano i noduli neoformati e nel tessuto sottocutaneo, e nel connettivo intermuscolare e nel parenchima dei diversi organi.

Colpito dall'analogia che, almeno sotto certi punti di vista, questi granulomi presentano colle vere neoplasie ho iniziato una serie di esperienze tentando il trasporto dei noduli da un animale ad altri della stessa specie, facendo uso naturalmente di tutte le precauzioni necessarie, allo scopo di determinare se le cellule del granuloma mostrano dopo il trasporto un'evoluzione progressiva e fino a che punto essa asssomiglia a quella dei tumori.

Malgrado numerose ricerche condotte in modo vario (eseguii trasporti in parte sottocutanei, in parte endoperitoneali) io ho sempre ottenuto risultati negativi; vale a dire non ho mai potuto osservare formazione di nuovi granulomi; ma però l'osservazione istologica dei noduli trapiantati e dei tessuti vicini mi ha fornito dei risultati non privi di interesse.

Stieve Hermann avrebbe trovato in un caso una reale neoformazione di granulomi in seguito all'innesto di un nodulo.

L'Autore in base a questo risultato crede di dover accettare con sicurezza un accrescimento delle cellule del granuloma, ammettendo che esse subiscano un cambiamento anaplastico nel senso di *Hansemann* acquistando qualità proprie che furono osservate finora solo nelle cellule dei veri tumori.

Le idee di *Stieve Hermann* mi paiono discutibili in quanto che la presenza di mitosi atipiche e l'accrescimento infiltrativo, fatti, sui quali l'Autore appoggia la sua ipotesi, non mi sembrano sufficienti per stabilire una comparazione di queste neoformazioni infiammatorie coi veri tumori. Io ho riscontrato spesso cariocinesi, e in qualche caso in numero veramente forte, negli elementi del connettivo circostante cellule avventiziali, clasmatociti, e anche cellule endoteliali), ma non si può escludere, anzi mi sembra logico ammettere che esse rappresentano solo un fenomeno di reazione dovuto

all'introduzione del nodulo che agisce da corpo estraneo; e che questa ipotesi corrisponda al vero lo prova il fatto che intorno ai noduli trapiantati da lungo tempo si forma a poco a poco una specie di capsula connettivale che infine li circonda completamente.

La presenza di cellule giganti all'infuori del nodulo trasportato si spiega ammettendo che nel trasporto aghi di diatomee liberi si siano stabiliti nei tessuti circostanti e perciò qui si ripetono quelle stesse condizioni le quali hanno agito primitivamente nella formazione del nodulo trasportato.

Il fatto fondamentale che si riscontra generalmente è la degenerazione del granuloma innestato, degenerazione che si inizia costantemente nelle parti centrali. I protoplasmi delle cellule giganti si fondano in masse non ben delimitabili; i nuclei dapprima prendono una colorazione omogenea e quindi a poco a poco si fanno pallidi e perdono la proprietà di assumere i colori; frequentemente si formano enormi vacuoli. In qualche caso nei sincizi che si trovano alla periferia ho potuto osservare fine fibrille connettive che dallo stroma connettivale penetrano nell'interno della massa protoplasmatica; questo fatto unitamente ai fenomeni di degenerazione sopradescritti rappresenta certamente uno dei mezzi di disgregazione e di dissoluzione dei sincizi.

Allo scopo di determinare per altra via se esistono delle correlazioni tra lo sviluppo dei granulomi sinciziali e quello delle vere neoplasie ho tentato la produzione dei granulomi a cellule giganti direttamente nei tessuti neoplastici ricorrendo al sarcoma e all'epitelioma trapiantato sperimentalmente nei topi albini.

L'iniezione della sospensione di farina fossile direttamente nello spessore del tumore non è opportuna perchè accelera i processi degenerativi che dopo un certo tempo, come è noto, si producono sempre in questi tumori.

Ho provato quindi a trasportare il tumore mescolato a piccole quantità di sospensione di farina fossile in animali sani; mentre gli elementi neoplastici hanno mantenuta la loro capacità formativa così che ho ottenuta la riproduzione del tumore, non ho potuto rilevare accenno alla formazione

delle tipiche cellule giganti polinucleate: gli aghi e i gusci delle diatomee si presentano isolati fra le cellule neoplastiche, non si riscontrano cellule giganti ma solo leucociti polinucleati che tendono a circondare i gusci silicei.

Esposte così brevemente le esperienze eseguite possiamo entrare nelle varie questioni che riguardano le cellule giganti.

L'origine delle cellule giganti.

L'origine delle cellule giganti è un argomento che ha dato luogo a molte ipotesi e a grandi controversie. Secondo alcuni ricercatori esse deriverebbero dai leucociti emigrati dai vasi, secondo altri dagli elementi fissi del connettivo: *Arnold*, *Ziegler* le farebbero originare dai mononucleati che si riscontrano numerosi nel focolaio infiammatorio; *Maximow* analogamente crede che esse siano il risultato della confluenza dei poliblasti; *Weiss*, *Marchand*, *Bungner* ammettono una derivazione dalle cellule del connettivo « dagli endoteli; *Prado Tagle* nelle sue esperienze coi composti di radio introdotti nel tessuto sottocutaneo di topo avrebbe osservato l'origine delle cellule giganti dalle cellule fusate del connettivo; *secondo Kiyono* le cellule giganti da corpo estraneo si originano per ingrossamento delle singole cellule migranti istiocitarie, e come gli istiociti, hanno la proprietà di assumere intensamente i granuli di carminio colla colorazione vitale. *Marchand* coll'introduzione di spore di licopodio o di particelle di amido nella cavità peritonale avrebbe trovato che i granuli introdotti vengono circondati da mononucleati diversi dalle cellule di rivestimento. Nelle citate esperienze con farina fossile *Podwyssozki* osserva la comparsa di cellule mononucleate embrionali che considera in parte come derivanti dalle cellule avventiziali, in parte come cellule endoteliali ipertrofizzate del peritoneo.

Nel tubercolo si è detto perfino che le cellule giganti non sono che sezioni di vasi linfatici, o accumuli di detriti, oppure germi ipertrofici di capillari neoformati. Nelle culture in vitro di polmoni infettati con bacilli tubercolari *Veratti*

ha potuto osservare tutti gli stadi di passaggio dai fagociti mononucleati alle forme polinucleate ed alle tipiche forme giganti con nuclei a corona.

Dalle mie ricerche risulta che l'introduzione delle sospensioni di farina fossile sia nelle cavità sierose, sia negli altri tessuti determina un forte stimolo proliferativo anche in quegli elementi che si ritengono ormai privi di capacità riproduttive. Così ad esempio coll'iniezione nel parenchima epatico ho talvolta riscontrato tipiche forme di cariocinesi negli elementi ghiandolari che, come è noto, ad un certo periodo di sviluppo perdono si può dire il potere di riproduzione.

Nel tessuto sottocutaneo fino dal terzo-quarto giorno dall'introduzione si osserva una vivace reazione dei fibroblasti. Frequenti sono le forme mitotiche in questi elementi che si presentano in generale ipertrofizzati.

Malgrado questa attiva proliferazione di elementi io credo che l'origine delle cellule giganti si debba ricercare più avanti in altre forme cellulari.

Mi parve interessante il comportamento degli elementi delle sierose nella formazione dei caratteristici granulomi che si producono coll'iniezione nella cavità pleurica e peritoneale. Ho potuto osservare che ai fenomeni di proliferazione prendono parte tanto le cellule epiteliali, che le cellule connettivali sottosierose; ma mentre queste partecipano alla formazione del granuloma, le prime tendono a circondare e a formare come un rivestimento con uno strato cellulare intorno al nodulo. Vediamo in questo processo un tentativo che corrisponde per quanto possibile alle condizioni normali degli elementi: in altri termini le cellule in condizioni patologiche tendono a mantenere le loro caratteristiche funzionali.

Möncheberg, ripetendo le esperienze di *Marchand* coll'iniezione di spore di licopodio nelle cavità sierose di coniglio, avrebbe osservato un processo analogo da parte degli epiteli di rivestimento della pleura e del peritoneo.

Facendo astrazione di questi processi che devono essere riguardati come fenomeni di reazione di fronte allo stimolo dato dal corpo estraneo io credo che le cellule generatrici

delle cellule giganti siano quegli elementi mononucleari indifferenti dotati di considerevoli proprietà ameboidi e fagocitarie che compaiono ben presto nel territorio irritato e che si possono ascrivere alle cellule ameboidi indifferenti, al grande gruppo di poliblasti di Maximow, cellule leucocitoidi di Marchand, agli istiociti di Aschoff e Kiyono.

Un metodo di tecnica semplice, ma che in generale non è mai stato applicato dai ricercatori che si sono occupati di questo argomento, a me ha dato ottimi risultati nello studio dell'istogenesi delle cellule giganti. Il procedimento consiste nel fare degli strisci per apposizione col materiale contenuto nell'interno dei tubetti di celloidina o che si trova all'ingiro del corpo estraneo. Con questo metodo si perdono naturalmente i rapporti fra i vari elementi, e del pari non è possibile un'adeguata corrispondente distribuzione degli elementi stessi, ma si ha il vantaggio di poter ricorrere con successo ai più moderni metodi di tecnica ematologica e si possono poi stabilire confronti tra i preparati così trattati e quelli fissati ad umido nei soliti liquidi fissatori.

Col metodo della colorazione May-Grunvald-Giemsa sugli strisci ho potuto osservare l'analogia tra le proprietà degli elementi mononucleari e quelle delle cellule giganti polinucleate in via di formazione.

Da una parte l'aspetto morfologico del nucleo, dall'altra le proprietà del protoplasma di fronte alle sostanze coloranti sono dati che portano ad ammettere una derivazione diretta delle cellule giganti dalle cellule mononucleate sopramenzionate.

L'intensa basofilia del loro protoplasma rappresenta a mio parere, analogamente a quella che dimostrò *Askanazy* per diverse categorie di elementi, una proprietà che può essere considerata come espressione dello stadio di giovane attività funzionale degli elementi stessi.

Modo di formazione delle cellule giganti.

Le idee degli autori sul modo col quale si formano le cellule giganti non sono concordi, e questo io credo dipende dal fatto che quasi tutti hanno preso in considerazione solo

singoli e determinati processi nei quali si originano cellule giganti.

Una serie di autori ritiene che esse abbiano origine dalla confluenza e fusione di più cellule distinte (*Metchnikoff*, *Ziegler*, *Maximow*) mentre altri sostengono con *Weigert* che le cellule giganti polinucleate si formano da una cellula unica nella quale la divisione del nucleo una volta iniziata continuerebbe senza ostacoli, mentre quella del protoplasma cellulare non è in grado di procedere di pari passo.

La ragione poi dell'accrescimento degli elementi primitivi fino a costituire la cellula gigante fa parte di uno dei problemi più difficili della biologia. Mentre alcuni, come *Hansemann*, *Marchand*, ritornando alla teoria dello stimolo formativo di Wirchow riconoscono stimoli diretti dell'accrescimento, altri, come *Weigert*, *Ribbert* considerano l'accrescimento delle cellule sotto l'azione di qualche stimolo esterno come conseguenza della scomparsa di un ostacolo all'attivazione della potenziale energia di accrescimento.

Se si esamina il tessuto di granulazione che si forma intorno ad un pezzetto di celloidina o di midollo di sambuco, si deve conchiudere che alcune cellule giganti risultino sicuramente dalla fusione di elementi mononucleati, poichè si può talvolta direi quasi sorprendere in atto questo processo, riscontrando elementi strettamente avvicinati, senza una linea netta di separazione, fondentisi parzialmente tra loro.

Ma d'altra parte lo studio dei granulomi che si producono coll'iniezione di farina fossile porta ad ammettere che le cellule giganti che li costituiscono risultino dalla moltiplicazione nucleare di una cellula senza consecutiva divisione del corpo protoplasmatico.

Argomenti che non lasciano dubbi in proposito sono: la sproporzione evidentissima fra la enorme quantità dei nuclei e il protoplasma relativamente scarso, i fatti rari ma ben constatati di cariocinesi, l'esistenza di forme numerose di divisione amitotica dei nuclei.

Significato delle cellule giganti.

Per quanto riguarda la funzione delle cellule giganti mi sembra che esse si possono considerare come elementi dotati di squisite proprietà fagocitarie e destinate all'assorbimento del corpo estraneo.

Se come fatto generale si deve ammettere che il corpo estraneo eserciti un'azione chemiotattica positiva facendo confluire intorno ad esso più cellule, si deve dare grande importanza nella formazione di cellule giganti alle qualità fisiche e chimiche del corpo estraneo, mettendo in rapporto la resistenza e la difficoltà del suo assorbimento colla produzione delle cellule stesse: infatti mentre intorno ai tubetti e ai pezzetti di celloidina esse si trovano presenti in scarsa quantità, si formano in maggior numero in corrispondenza del midollo di sambuco che come è noto contiene in maggior prevalenza sali di calcio, e infine quando lo stimolo è esercitato da farina fossile, costituita quasi esclusivamente da sali di calcio, acido silicico, ferro, ossia da materiale difficilmente assorbibile, la loro produzione è talmente forte che rappresentano l'elemento essenziale quasi esclusivo del tessuto di reazione.

Per quanto riguarda l'esito definitivo io posso escludere che esse abbiano la facoltà di trasformarsi in tessuto connettivo adulto per un differenziamento fibrillare del protoplasma, come vorrebbe *Tillmans*; la penetrazione di fibrille connettive, come si è detto, rappresenta un fatto esogeno non una produzione endogena del protoplasma: in altre parole anzichè un'elaborazione da parte del protoplasma cellulare deve essere considerata un'invasione di fibrille provenienti dal tessuto di cicatrizzazione e quindi come un fenomeno in rapporto col processo di disfacimento della cellula stessa.

D'altra parte avendo riscontrato questi elementi dopo molto tempo la loro produzione io non posso ammettere senz'altro che essi vadano sempre incontro a metamorfosi regressiva (degenerazione grassa, necrosi: *Weiss*, *Hammerl*, *Bungner*); solo posso dire che negli stadi più antichi si ri-

scontrano fatti che si possono interpretare come disfacimento del protoplasma cellulare e si osserva la penetrazione dei leucociti polinucleati che per la loro apparizione tardiva, per i loro caratteri morfologici si possono interpretare non tanto come elementi fagocitati, quanto come elementi attivi vitali.

Come conclusione per quanto riguarda l'istogenesi, le proprietà e il destino delle cellule giganti possiamo ritenere:

1) La produzione di cellule giganti nei focolai di reazione a corpi estranei è in rapporto colle proprietà fisiche e chimiche del corpo estraneo.

2) Esse derivano da elementi mononucleari basofili.

3) Si formano sia per confluenza dei corpi protoplasmatici, sia, e in modo prevalente, per divisione diretta e indiretta dei loro nuclei.

4) Esse si riscontrano per un tempo molto lungo, non subiscono apparentemente in tutto questo tempo alterazioni degenerative, e non danno origine a nuovo tessuto connettivo.

Appendice.

Mentre il presente lavoro era in corso di stampa, è comparsa sull'« Haematologica » (Vol. 1, fasc. 2) una pubblicazione di *L. Torraca* sulle cellule giganti da corpi estranei studiate per mezzo della colorazione vitale.

In accordo colle mie conclusioni *Torraca* ammette pure che le cellule giganti si formino per conglutinazione di più elementi semplici in un unico sincizio, oppure per moltiplicazione di nuclei non seguita da citodieresi. Anch'egli ha osservato delle figure cariocinetiche che indiscutibilmente si trovano nell'interno delle cellule giganti.

Per quanto riguarda l'origine l'Autore ritiene che le cellule giganti non provengano da un'unica specie di cellule, ma derivino tanto dagli istiociti, quanto dai fibroblasti, e, limitatamente al riassorbimento del tessuto grassoso, dalle cellule adipose. Questa molteplice origine secondo *Torraca* si deve ricercare nelle differenze che corrono tra i vari corpi estranei e in special modo nella possibilà e nella facilità più o meno grande con cui essi vengono riassorbiti.

BIBLIOGRAFIA.

1. *Arnold*, Altes und Neues über Wanderzellen etc. Virchow's Arch., Bd. 132, 1893.
2. *Aschoff und Kiyono*, Ueber Makrophagen. Verhandl. d. deutsch. Pathol. Gesell. 1913.
3. *Askanazy*, Ueber das basophile protoplasma der Osteoblasten etc. Centralbl. f. Allgem. Pathol. u. Anat. Pathol., Bd. 11, 1902.
4. *Bezzola C.*, Sulla produzione sperimentale e sulla istogenesi di alcune neoformazioni infiammatorie a cellule giganti. Pathologica, Anno 4, 1912.
5. *Büngner*, Einheilung von Fremdkörpern unter Einwirkung chemischer und mikroparasitärer Schädlichkeiten. Ziegler's Beiträge, Bd. 19, 1896.
6. *Cattaneo D.*, Sulla natura e sul significato degli elementi cellulari nel processo infiammatorio. Dissertazione di laurea (inedita) 1915.
7. *Franchetti A.*, Sulle cellule giganti da corpi estranei. Lo Sperimentale, Vol. 57, 1903.
8. *Hàmmerl*, Ueber die beim Kaltblüter in Fremdkörper einwandernden Zellformen und deren weitere Schicksale. Zeigler's Beiträge, Bd. 19, 1896.
9. *Hansemann*, Formative Reize und Reizbarkeit. Zeitschrift f. Krebforsch. Bd. 7, 1909.
10. *Hayashi I.*, Ueber die Entstehung und das Sckichsal der Riesenzellen. Experimentelle Untersuchungen. Frankf. Zeitschr. f. Pathol. Bd. 17, 1915.
11. *Heöschen K.*, Ueber subkutane Fremdkörpergeschwülste aus nicht resorbierten Kampferölinjektionen (Oelgranulome). XVII Tagung der Deutsch. pathol. Gesell., Munchen, 1914.
12. *Kiyono*, Die vitale Karminspeicherung. Fischer, Jena, 1914.
13. *Lambert R. A.*, The production of foreign body giant cells in vitro. Journ. of Exp. Med. Vol. 15, 1912.
14. — Variations in the character of growth in tissue cultures. The Anat. Record. Vol. 6, 1912.
15. *Lambert and Hanes*, The cultivation of tissues in plasma from alien species. Journ. of Exp. Med. Vol. 14, 1911.
16. *Levi G.*, Nuovi studi su cellule coltivate in vitro. Arch. ital. di Anat. e di Embriol. Vol. 16, 1919.
17. *Marchand E.*, Ueber die Bildungsweise der Riesenzellen um Fremdkörper und den Einfluss des Jodoforms hierauf. Virch. Arch. Bd. 93, 1883.

18. *Marchand F.*, Ueber die Veränderungen der Peritonealendothelien bei der Einheilung kleiner Fremhdkörper. Sitzungsberichte d. Marburger Naturvssench. Gesell. 1897.
19. *Maximow A.*, Experimentelle Untersuchungen über die Entzündliche Neubildung von Bindegewebe, Ziegler's Beitrâge, 5, Supp, 1902.
20. *Maximow A.*, Veiteres über Entstehung, Struktur und Veränderungen des Narbengewebes. Ziegler's Beiträge, Bd. 34, 1903.
21. *Mönkeberg*, Ueber das Verhalten des Pleuroperitonealepithels bei der Einheilung von Fremdkörpern. Ziegler's Beiträge, Bd. 34, 1903.
22. *Podwyssozki W.*, Zur Frage über die formativen Reize, Riesenzellengranulome durch Kieselgur herworgerufen. Ziegler's Beitrage. Bd. 47, 1910.
23. *Stieve Hermann*, Transplantationsversuche mit den experimentel erzeugten Riesenzellengranulom. Ziegler's Beiträge, Bd. 56, 1912.
24. *Tillmans H.*, Experimentelle und anatomische Untersuchungen über Wunden der Leber und Nieren. Virch. Arch. Bd. 78, 1879.
25. *Veratti E.*, Ricerche istologiche su alcuni tessuti in istato di sopravvivenza in vitro. Boll. Soc. Med. Chir. Pavia, 1919.
26. *Weil*, Spontaneous and artificial development of giant cells in vitro. The Journ. of. Path. and Bact. Vol. 18, 1913.
27. *Weiss G.*, Ueber die Bildung und die Bedeutung der Riesenzellen und ueber Epithelartige zellen welche um Fremdkörper herum in Organismus sich bilden. Virch. Arch. Bd. 68, 1876.
28. *Ziegler E.*, Untersuchungen über die pathologische Bindegewebs- und Gefânneubildung. Vürzburg, 1876.
29. *Ziegler C.*, Ueber Eutzündliche Bindegewebsneubildung. Centralb. f. allgem. Path. u. path. Anat. Bd. 13, 1912.